

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

05. 1. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月 6日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-034396  
[ST. 10/C]: [JP 2003-034396]

出 願 人  
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

REC'D 22 APR 2004

WIPO

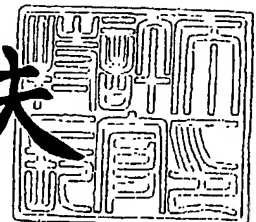
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3009011

【書類名】 特許願  
【整理番号】 0003  
【提出日】 平成15年 1月 6日  
【あて先】 特許庁長官 殿

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟市西大畑町 5 2 1 4 - 3 - 2 0 1

【氏名】 那波 宏之

【フリガナ】 ナワ ヒロユキ

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟市東中通 1 番町 8 6 - 1 1 3 - 3 1 0

【氏名】 水野 誠

【フリガナ】 ミズノ マコト

## 【特許出願人】

【識別番号】 500073906

【住所又は居所】 新潟市西大畑町 5 2 1 4 - 3 - 2 0 1

【氏名又は名称】 那波 宏之

【フリガナ】 ナワ ヒロユキ

【電話番号】 025-229-3906

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 上皮成長因子受容体を分子標的とする抗精神病薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する抗精神病薬。

【請求項 2】 上皮成長因子受容体の阻害が上皮成長因子の結合阻害作用である請求項 1 の抗精神病薬。

【請求項 3】 認知行動異常の改善のためにヒトに投与されることを特徴とする請求項 1 の治療薬。

【請求項 4】 認知行動異常の改善のためにヒトに投与されることを特徴とする請求項 2 の治療薬。

【請求項 4】 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する統合失調症の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、精神病の治療に有用な新規抗精神病薬に関する。さらに詳しくは、上皮成長因子受容体の活性阻害剤を統合失調症等の精神疾患認知機能障害の治療薬、ならびに上皮成長因子受容体の活性阻害剤の認知機能障害の治療のための使用に関する。

【0002】

【従来の技術】 統合失調症はかつて精神分裂病とよばれ、人口の 0.7-1.0% の人に発症し、日本でも数十万人に及ぶ長期入院患者を生み出している極めて重大な慢性の精神疾患である。本疾患の主な症状は、妄想、幻覚、幻聴といった陽性症状に加えて、知覚異常といった認知障害や、引きこもりや鬱症状といった陰性症状に至るまで、多様な精神的異常を伴うものである。現在のところ、その発症原因の解明はおろか、生物学的な病態さえはっきりしていない。

【0003】

統合失調症は青年期から壮年期にかけて知覚・思考・感情・行動面に特徴的な症

状で発病し、多くは慢性に経過し、社会適応にさまざまな困難を生じる精神障害である。その精神症状については、陽性症状（幻覚、妄想、減弱思考、緊張症状、奇異な行動など）と、陰性症状（感情の平板化、意欲低下、社会的引きこもりなど）、認知機能障害（作業記憶障害、言語障害、注意欠陥）の分類があり、各患者において多様な形態をとる。社会的には、本疾患の病態の特殊性から早期発見、治療、社会復帰活動、再発予防といった一貫した包括的治療体系の確立が望まれているが、多くの場合、根治治療はなかなか難しいのが現状とされている。

#### 【0004】

これまでは、統合失調症の陽性症状を改善する治療薬として、神経伝達物質ドパミンと拮抗する薬物が有用だとされている。古くより第一選択薬として用いられてきたハロペリドールやクロロプロマジンなどの定型抗精神病薬は、強力なドパミンD2受容体遮断作用により、統合失調症の陽性症状の改善効果をみる。しかし、これらの薬物は陰性症状や認知障害に対してはごく限られた効果しか発揮できない。また、多くは年余にわたるこれらの薬物の長期投与が不可欠であり、パーキンソン症状、アカシジア、ジスキネジア等に代表される錐体外路症状とよばれる副作用が問題視される（文献1）。

#### 【0005】

近年では、比較的上記錐体外路症状を起こしにくいクロザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬と呼ばれるドパミンやセロトニン両者に拮抗する一群の統合失調症治療薬が開発された（文献2）。非定型抗精神病薬は陰性症状の改善にも有効とされるが、クロザピンでは無顆粒球症などの重大な副作用の危険性も秘めていた。また、リスペリドンも高用量では定型抗精神病薬と同様の錐体外路症状などの副作用をきたしうる。

#### 【0006】

このように統合失調症の多様な病態改善を目指し、これらを含め、現在、フェノチアジン系化合物、チオキサントニン系化合物、ブチロフェノン系化合物、ベンザアミド系化合物が複数開発され、患者に適用されている。これらの多くの抗精神病薬も、根治治療に結びつく症例は限られていた。その意味でも、神経伝達物質、ドパミンやセロトニンとの拮抗を標的としない新規の統合失調症治療薬が待ち

望まれていた。

【0007】

これまで上皮成長因子は、細胞の増殖、とくにガン細胞の増殖に関与することから、多くの上皮成長因子の受容体結合阻害剤、上皮成長因子の受容体のリン酸化酵素活性阻害剤、上皮成長因子の中和剤が開発され、抗がん剤としての医薬開発が行われてきた（文献3）。しかし、中枢神経疾患への治療作用は我々の発見まで未知な部分が多く、これら上皮成長因子の作用阻害剤及び上皮成長因子受容体の活性阻害剤の精神疾患への治療適用例は見当たらない。

【0008】

（文献1）Casey D. E. et al. ; J. Clinical Psychiatry 58 : p 55-62 (1997)

（文献2）Kapur S. et al. : Am. J. Psychiatry, 153 : p 466-476 (1996)

（文献3）Fry, D. W. Anti-Cancer Drug Design 15 ; p. 3-16, (2000)

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

統合失調症等の精神疾患患者の社会復帰、QOLの向上を促すためには、精神疾患における認知機能を回復させ、その行動異常を改善するのに有効な新規の薬物の開発が望まれてきた。

【0010】

【課題を解決するための手段】

従来より免疫系サイトカインなどの免疫系異常が統合失調症の発症や病態に関与するという着想はあり、脳内炎症を抑えるプロスタグランジン合成阻害剤を治療薬に用いるという試みは存在する（文献4）。しかし実際、脳内の成長因子や栄養因子などの正常の脳発達つかさどる因子の過剰作用が、統合失調症の患者病態やその発症に直接関わるといった知見は少なく、最近、我々のグループがその事実を証明したものである（文献5）、その発明を統合失調症の診断やモデル動物作製に利用することを特許出願してきた（文献6）。

## 【0011】

実際、本発明者らの先行研究では統合失調症患者の脳内では上皮成長因子の受容体が上昇していることが判明している（文献7）。なかでも上皮成長因子の受容体がヒトでの認知機能で重要な機能をするといわれる脳部位、前頭前野や線条体での上昇が特に顕著である。これらの事実、統合失調症患者の脳内で上皮成長因子受容体の活性が亢進している可能性を示唆していた。したがって、上皮成長因子受容体の阻害剤が、統合失調症に対するモデル動物や類似の認知行動異常モデルの脳機能障害を改善するであろうという独自の着想に至り、本発明を完成した。

## 【0012】

最近、デコードゲネチックス社によりアイスランドの家系遺伝解析がなされ、ニューレグリンという上皮成長因子の類縁物質の遺伝子変異が統合失調症のリスク因子になるかもしれないと報告している（文献8）。もちろん、アイスランド人といった特殊な人種で得られた仮説が、他の民族にも適用できるか不明な点も多いが、この報告は、上皮成長因子をはじめとする細胞成長因子、細胞増殖因子、細胞栄養因子などの細胞の成長を助ける内因性タンパク因子が、統合失調症の発症に関与していることを示唆した事例として注目される。

## 【0013】

上皮成長因子は、ErbB1 遺伝子産物たる上皮成長因子受容体に結合する。おなじ上皮成長因子受容体に結合する内因性タンパク因子として、腫瘍成長因子（TGFアルファ）やヘパリン結合性上皮成長因子（HB-EGF）、アンフィレグリン（amphiregulin）の存在が証明されていて、本発明の「上皮成長因子受容体の活性阻害剤」の適用において、これら上皮成長因子に類似する内因性タンパク因子の活性も同時に遮断されると推察される（文献9）。

## 【0014】

上皮成長因子受容体たる ErbB1 遺伝子産物は、ErbB2, ErbB3, ErbB4 などのニューレグリンに対する受容体とも複合体を形成して、それらのシグナルを細胞内に伝達する。神経系で上皮成長因子受容体の活性化は、ドパミン神経の生存維持やドパミン合成の上昇をもたらすことを本発明者は証明してい

る(文献10)。その意味において、この発明で提唱する「上皮成長因子受容体の活性阻害剤」は脳室内でドパミン合成低下やその神経機能抑制をもたらしている可能性があり、従来からの定型抗精神病の薬理学概念に対しても矛盾しない。

#### 【0015】

すなわち、本発明は、以下の特徴をもって統合失調症における認知機能障害の治療剤を提供するものである。

- (1) 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する抗精神病薬。
- (2) 上皮成長因子受容体の阻害が上皮成長因子の結合拮抗作用である抗精神病薬。
- (3) 認知行動異常の改善することを特徴とする上皮成長因子受容体の活性阻害剤。
- (4) 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する統合失調症の治療薬。

#### 【0016】

(文献4) Muller N, et al. ; Am J Psychiatry 159 pp1029-1034 (2002) .

(文献5) Nawa H, et al. ; Mol Psychiatry. 5 ; p594-603 (2000) .

(文献6) 那波宏之ほか；特願2000-30904；精神分裂病様の認知行動異常を示す動物とその作製方法

(文献7) Futamura T, et al. ; Mol Psychiatry. 7 : p673-682 (2002) .

(文献8) Stefansson H, et al. ; Am J Hum Genet. 71 : p877-892 (2002) .

(文献9) Wells A. ; Int J Biochem Cell Biol. 31 : 637-643 (1999) .

(文献10) Bowers G, et al. ; Oncogene. 20 : p1388-1397 (2001) . .

#### 【0017】

以下、本発明についてより詳細に説明する。

(言葉の定義) 本明細書において、「上皮成長因子受容体の活性阻害剤」とは、生理条件下で上皮成長因子受容体の活性を阻害しうる薬剤の総称である。通常、上皮成長因子タンパクやその類縁体に結合することでリガンドと受容体間結合を阻害しうる中和抗体などのリガンド中和剤、上皮成長因子の受容体結合に直接作用するリガンド結合阻害剤、上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼに対する酵素阻害剤などがそれにあたる。

#### 【0018】

上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ酵素阻害剤としてはアルファシアノー 3, 4-ジヒドロキシシナミド化合物 ( $\alpha$ -cyano-(3, 4-dihydroxy)-cinnamic acid) の誘導体 (化1) (商標名; Tyrphostin) が存在する。これら一連の物質は上皮成長因子受容体のリガンド結合を阻害する、もしくはチロシンキナーゼ活性を阻害することで上皮成長因子の作用阻害をすると考えられている (文献11)。

#### 【0019】

上皮成長因子の受容体活性阻害剤としては4-フェニルアミノキナゾリン (quinazoline) の誘導体 (化2) が存在する。近年、肺がんの抗がん剤として2002年日本で認可されて注目されているゲフィニチブ (商標名; イレッサ) もこのキナゾリン誘導体である (文献3)。数多くのキナゾリン誘導体が合成され、中には {4-(3-プロモフェニル) アミノ} -6-アクリルアミドキナゾリンなど細胞膜透過性があるといわれる化合物もあり、末梢投与で脳-血液関門を通過して脳の実質に作用しうる。また、水溶性を増加させた4-フェニルアミノキナゾリン誘導体も開発されている (文献3)。

#### 【0020】

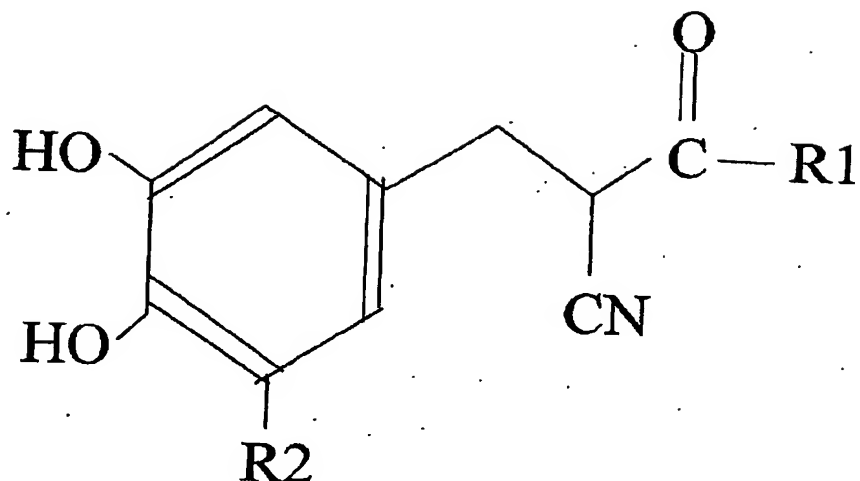
そのほかには、天然のプロモチロシン誘導体である (+) アエロプシニン-1 (aeroplysin-1) (文献12) (化3) やATP類縁体である4-[(3-フェニル) アミノ] ピリドピリミジン (化4) 誘導体 (文献13) などがあり、これら一連の物質も上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害することで上皮成長因子の作用阻害をすると考えられているので、本請求の



範疇と考えられる。

【0021】

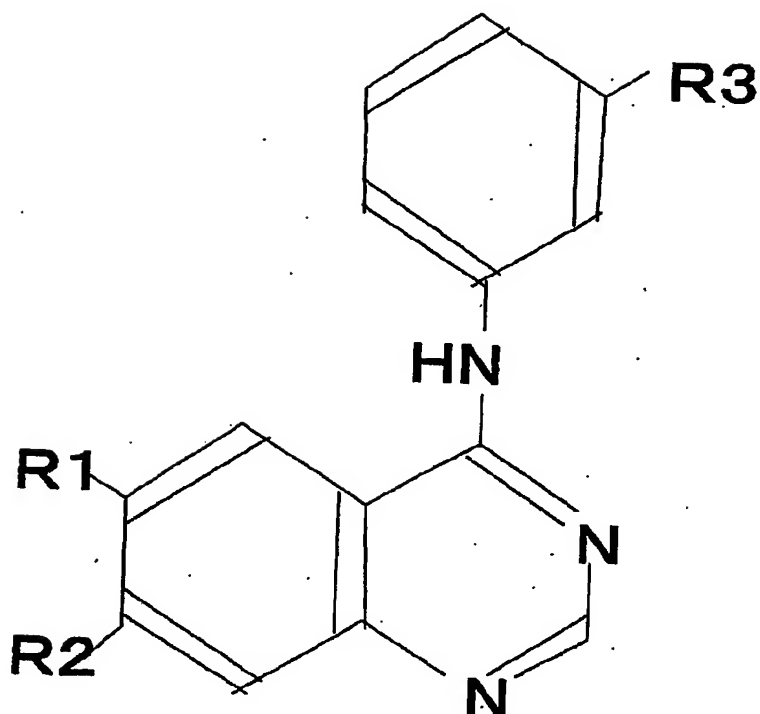
【化1】



化学式中の R 1 の部位は、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、フェニルアミノ基等が好ましく、R 2 の部位は水素、水酸基、ニトロ基、t-ブチル基等が好ましいとされている。

【0022】

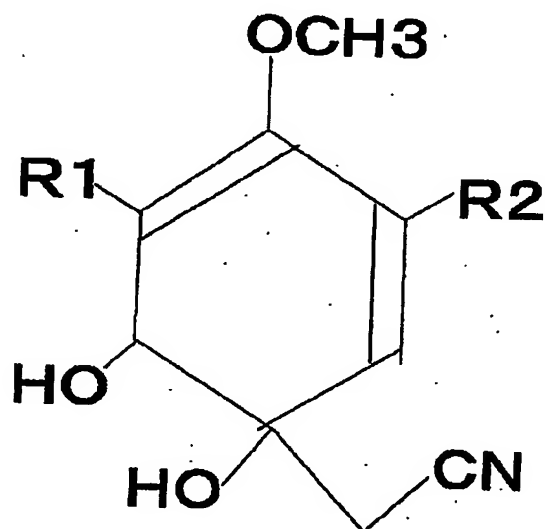
【化2】



化学式中の R1 および R2 の部位は、水素基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミド基、アルキルアミド基、低級アルコキシ基等が好ましく、R3 の部位はハロゲン原子が好ましいとされている。

【0023】

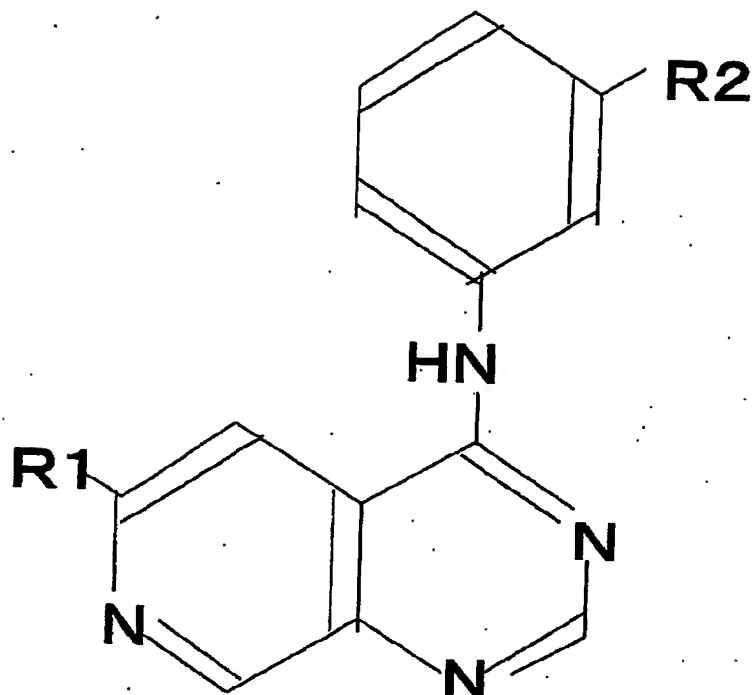
【化3】



化学式中の R1 および R2 の部位はハロゲン原子が好ましいとされている。

【0024】

【化4】



化学式中のR1の部位は、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミド基、アルキルアミド基、アルケンスルフィン基、アルケンオキシアミノ基等が好ましく、R2の部位はハロゲン原子、もしくはアセチレン基が好ましいとされている。ここでピリジン環のピリミジン環との縮合部位はピリジン環状の5, 6位置でもよい。

【0025】

(文献11) Ben-Bassat H, et al. ; Curr Pharm Des. 6 : p 933-942 (2000) .

(文献12) Rodriguez-Nieto S, et al. ; FASEB J. 16 : p 261-263 (2002)

(文献13) Smail J. B. , et al. ; J. Med. Chem. 42 ; p 1803 (1999)

【0026】

【発明の実施の形態】

本発明の抗精神病薬は、上皮成長因子受容体の活性阻害剤をその有効成分として

含有する。その作用部位は脳内であると考えられるため、脳血液関門を通過できる薬物については、本発明の治療薬を経口的に投与できる。すでに肺がん治療に経口投与が実施されている 4- (3-クロロ-4-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- (3-モルフォリノプロポキシ) キナゾリン; 商標名イレッサ (上皮成長因子受容体親和性  $K_i = 25 \text{ pM}$ ) が経口でヒト 1 日あたり 250 mg 投薬されている事例を参考にすると、たとえば、膜透過性のある 4- { (3-プロモフェニル) アミノ } -6-プロピオニルアミドキナゾリンについては上皮成長因子受容体への親和性  $K_i = 700 \text{ pM}$  といわれているので、1 日 500 mg 以上の投与が好ましいが、副作用によっては低減させる必要もある。この場合、通常用いられる投与形態、たとえば、錠剤、カプセル剤、舌下錠、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投与できる。これら薬物形態、投与形態も体内代謝速度に影響をあたえるので、用量は上皮成長因子受容体への親和性ばかりでなく、これら薬物形状も考慮されるべきである。

#### 【0027】

本発明の治療薬を経口的に投与する代わりに、直接脳内に投与する事も可能である。脳内直接投与では、上皮成長因子受容体の活性阻害剤の作用が脳内に限局されるため、これまでの抗癌治療でみられたような全身性の副作用は回避できるとともに、脳血液関門の通過能を考慮せずに投薬、治療が実施できる。脳内への直接投与には、ミニポンプを用いた脳室内投与や脳脊髄液中への注射等が用いられる。たとえば、人の脳重を換算して上皮成長因子受容体親和性  $K_i = 25 \text{ pM}$  を有する {4- (3-プロモフェニル) アニリノ} -6, 7-ジアミノキナゾリン (PD153035) の場合には、1 日あたり 5 mg 以上の投与が望ましい。

#### 【0028】

上記のキナゾリン誘導体、シンナミド誘導体、チロシン誘導体、ピリドピリミジン誘導体を含め、特に好適な上皮成長因子受容体の活性阻害剤の具体例としては次の化合物およびその修飾化合物、またその製薬学的に許容される酸付加塩類が挙げられる。

#### 【0029】

[ (3, 4-ジヒドロキシフェニル) メチレン ] -プロパンジニトリル  
(文献14) Gazit et al., Science 242; p933 (1988).

**【0030】**

(E) -2-シアノ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) -2-プロペナミド

(文献15) Yaish et al., Science 242; p933 (1988).

**【0031】**

(E) -2-シアノ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) -2-プロペンチオアミド

(文献16) Yaish et al., Science 242; p933 (1988).

**【0032】**

(E) -2-シアノ-3- {3, 4-ジヒドロキシフェニル-N- (フェニルメチル) } -2-プロペナミド

(文献17) Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p1896 (1991).

**【0033】**

(E) -2-シアノ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) -N-フェニル-2-プロペナミド

(文献18) Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p1896 (1991).

**【0034】**

(E) -2-シアノ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) -N- (3-フェニルプロピル) -2-プロペナミド

(文献19) Gazit et al., J. Med. Chem. 34: p1896 (1991).

**【0035】**

(E) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (3 - フェニルブチル) - 2 - プロペナミド

(文献20) Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p 1896 (1991).

【0036】

(E) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (1 - フェニルエチル) - 2 - プロペナミド

(文献21) Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p 1896 (1991).

【0037】

(E) - (R) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (1 - フェニルエチル) - 2 - プロペナミド

(文献22) Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p 1896, (1991).

【0038】

N - (3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリン

(文献23) Levitzki and Gazit, Science 267; p 1783 (1995).

【0039】

4 - (3 - ブロモアニリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

(文献24) Fry et al Science 265; p 1093 (1994).

【0040】

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルフォリノプロポキシ) キナゾリン; 商標名イレッサ

(文献25) Gibson, K. H. et al.; Bioorganic Med. Chem. Lett. 7; p 2723 (1997).

【0041】

{4 - (3 - ブロモフェニル) アニリノ} - 6, 7 - ジアミノキナゾリン (通称

; D153035)

(文献26) Rewcastle, G. W. et al. J. Med. Chem. 39; p918 (1996).

【0042】

{8-(3-ブロモフェニル) アミノ} -3-メチル-3Hイミダゾ[4, 5ガンマ] -キナゾリン

(文献27) Rewcastle, G. W. et al. J. Med. Chem. 39; p918 (1996).

【0043】

{8-(3-ブロモフェニル) アミノ} -1H-イミダゾ[4, 5ガンマ] -キナゾリン

(文献28) Rewcastle, G. W. et al. J. Med. Chem. 39; p918 (1996).

【0044】

{4-(3-ブロモフェニル) アミノ} -6, 7-ジエトキシキナゾリン

(文献29) Bridges, A. J. et al. J. Med. Chem. 39; p267 (1996).

【0045】

{4-(3-ブロモフェニル) アミノ} -6-アクリルアミドキナゾリン

(文献30) Fry, D. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95; p12022 (1998).

【0046】

{4-(3-ブロモフェニル) アミノ} -6-プロピオニルアミドキナゾリン

(文献31) Fry, D. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95; p12022 (1998).

【0047】

(+) アエロプリシニン ((+) -Aeroplysin-1) C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

(文献32) Koulman, A. et al. J. Nat. Prod. 59;

p 591 (1996).

【0048】

4- [(3-ブロモフェニル) アミノ] - {6-メチルアミノ-ピリド} [4, 5-e] ピリミジン

(文献33) Cunnick, J. M. et al. J. Biol. Chem. 273, p14468 (1998)

【0049】

4- [(3-クロロフェニル) アミノ] - {5, 6-ジメチル-パイロロ [3, 4-e]} ピリミジン

(文献34) Traxler, PM. et al., J. Med. Chem 39; p2285 (1996).

【0050】

4- [(3-ブロモフェニル) アミノ] - {6-クロロプロペオニル-ピリド} [4, 5-e] ピリミジン

(文献35) Smail, J. B. et al., J. Med. Chem. 43: p3199 (2000).

【0051】

4- [(3-ブロモフェニル) アミノ] - {6-エチレンスルフィノ-ピリド} [4, 5-e] ピリミジン

(文献36) Smail, J. B. et al., J. Med. Chem. 43: p3199 (2000).

【0052】

アルファシアノーベータヒドロキシベータメチル-N-(2, 5-ジブロモフェニル) プロペンアミド

(文献37) Mahajan, S., et al. J. Biol. Chem. 274; p9587 (2000).

【0053】

{5-アミノ- (N-2, 5-ジヒドロキシベンジル) -N'-2-ヒドロキシベンジル} サリサイリク酸; Lavendusin A



(文献38) Hu, D. E. and Fan, T. P., Br. J. Pharmacol. 114; p 262 (1995).

【0054】

【実施例】

以下、本発明の有用性を説明するために、実施例を示す。

【実施例1】

文献6にしたがって、上皮成長因子を新生児ラットの皮下投与することで、統合失調症患者に見られるのと同じ認知行動異常を呈する動物を作製した。このモデル動物は統合失調症患者でも共通に測定できるテストで各種認知行動能力を評価した(文献39)。この上皮成長因子投与モデル動物は、たとえば驚愕プレパルスインヒビションの異常、ソーシャルインタラクションテスト等で検査できる社会性行動の低下、ラテントインヒビションテストで検査できる記憶固執性の変化、ワキングメモリーの低下を示す(文献40、41)。この認知行動異常動物を用いて、上皮成長因子受容体の活性阻害剤がこれらの認知行動異常性を改善に役立つかどうかを明らかにするため、以下の実験を行った。

(文献39) 椎木康之、森本敏彦、分子精神医学1; p 369-399 (2001)

(文献40) Futamura, T. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション291. 1 (2002)

(文献41) Sotoyama, H., et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション496. 20 (2002)

【0055】

<驚愕プレパルスインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果>

動物は、SDラット(日本SLC)生後2日齢より使用した。試薬は、組み替え上皮成長因子(ヒゲタ醤油社)、コントロールとしてチトクローム-C(Sigma社製)を生理食塩水に溶解させた。生後2日目より1日おきに計10回(生後11日まで)、頸部にラット体重1g当たり0.75マイクログラム皮下投与した。生後3週より小動物驚愕反応測定装置(San Diego Instr

uments) にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビションを測定した。すなわち、驚愕反応を誘発する感覚刺激としては、音刺激 (120 dB) を用い、プレパルス刺激として環境騒音 (バックグラウンドノイズ) レベルより 5、10、15 デシベル高い音圧の刺激 (75、80、85 dB) を与え、その 100 ミリ秒後に、音圧が 120 デシベルのパルス刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比をプレパルスインヒビション (PPI) とした。この PPI レベルは統合失調症患者で低下することが知られている (文献 42)。測定した生後 8 週について、上皮成長因子投与群は ANOVA 検定で PPI の低下 ( $P < 0.01$ ,  $N = 5$ ) を示した (図 1)。

(文献 42) Geyer, M. A. et al. *Psychopharmacology* (Berl), 156: p117-154 (2001)。

#### 【0056】

上皮成長因子、もしくはチロクローム c (コントロール) の乳幼児投与が施された SD ラット (日本 SLC) 生後 56-66 日齢より使用した。試薬は、4-(3-ブロモフェニル) アニリノ-6,7-ジアミノキナゾリン (PD153035; トクリス社) (文献 26) を DMSO に溶解させ生理食塩水で 10 倍に希釈した。また、コントロールには同濃度の DMSO の生理食塩水溶液を使用した。ラットは麻酔下で 28 ゲージのカニューレをブレグマの 0.3 mm 前方、1.2 mm 側方に歯科用ドリルで頭蓋骨に開けた穴に、深さ 4.5 mm で埋め込み、歯科用セメント等を用いて固定した。脳室に埋め込んだカニューレの端には、プラスチックチューブを接続し、浸透圧ポンプ (250 マイクロリッター容量 (AZLET モデル 2002, AZLA 社製; 14 日間持続投与) に連結させ、そのポンプ自身は、ラットの背中の皮下に挿入した。なお、浸透圧ポンプは、あらかじめ PD153035 (1 ミリグラム/ml) もしくは、同濃度の DMSO 溶液で充填しておいた。頭皮を縫合後、手術用クリップで留めて外科手術からの回復を待った。

#### 【0057】

投与開始後 7 日に小動物驚愕反応測定装置 (San Diego Instruments) にて 85 dB のプレパルス音に対するプレパルスインヒビションを

測定した。その結果、上皮成長因子受容体の活性阻害剤であるPD153035を脳室内に投与した認知行動異常動物群では、投与していないこの動物群に比べ、プレパルスインヒビションが有意に改善し ( $P=0.011$ 、 $N=5$ ; T検定)、コントロール動物のプレパルスインヒビションの程度と有意な差が見られなくなった ( $P=0.87$ ; T検定) (図2)。なお、健常コントロールラットへのPD153035の投与はプレパルスインヒビションに影響を与えなかった。この結果は、統合失調症などの精神病患者に見られるプレパルスインヒビションに代表される知覚ゲート反応の障害の改善に、これら上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

【0058】

【実施例2】

＜ラテントインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果＞

実施例1の記載の方法で、動物ラットに上皮成長因子を投与して認知行動異常を呈するモデル動物を得た。テスト時 (6-8週齢) のラットに2方向条件回避行動装置 (室町機械) を使って、「80 dBの音、および光が点滅すると、隣の部屋に移るべきである」という課題を、移動しない場合に電気ショック (0.6 mA、10秒) が加えることで学習させる。連続してこの課題を10-50秒間隔 (ランダム) に10回の6セッション (計60回) 繰り返し、条件刺激に対するその正解反応率を持って学習能力を判定した。実施例1記載の認知行動異常ラットは、この学習課題そのものでは正常な学習能力を示す (図3; 黒丸) (文献40, 41)。しかし、あらかじめこのテスト学習課題の前に、コントロールラットを条件刺激である音と光だけにさらしておく (プレコンディショニング)、その後実施した条件回避行動の学習が阻害される (図3上; 白丸)。これが前学習により後の認知学習が阻害される効果、いわゆるラテントインヒビションである (文献43)。このプレコンディショニングを、実施例1記載の認知行動異常ラットに実施した場合、その固執異常性からコントロール動物に比べより強く、類似の新規課題に対する条件回避行動の学習が阻害され、第2セッション以降で25%を上回る条件回避率の低下が生ずる (図3下; 白丸)。一般にこれは動

物の病的な固執性に由来すると考えられる。このような固執性は幻覚誘発剤であるコカインなどでも引き起こされる(文献44)。

(文献43) Russig H. et al. Neuropsychopharmacology 26: p765-777 (2002)

(文献44) Murphy, C. A. et al. Behav Pharmacol. 12: p13-23 (2001)

#### 【0059】

上皮成長因子受容体の活性阻害剤PD153035を実施例1記載の認知行動異常ラット、もしくは健常コントロールラットに実施例1にある方法で投与した。健常コントロールラット、実施例1記載の認知行動異常ラット、ともに条件回避行動の学習能が改善された(図4上下)。特に、条件回避行動の学習能におけるラテントインヒビションが強くなっていたこの認知行動異常ラットにおいて、上皮成長因子受容体の活性阻害剤の効果はより顕著であった。結果、PD153035の投与により、当初認知行動異常ラットで見られたラテントインヒビション異常な増強が改善されることが判明した( $P=0.018$ 、 $N=5$ ; ANOVA検定)(図4下)。この結果は、統合失調症などの精神病患者に見られるような認知学習障害の改善に、上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

#### 【0060】

##### 【実施例3】

<アンフェタミン誘導性の運動量亢進に対する上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果>

実施例1記載の方法で、新生児ラットに上皮成長因子を投与して認知行動異常を呈するモデル動物を得た。投与終了後約6週間後に、この認知行動異常ラットと健常コントロールラットに覚せい剤であるアンフェタミン(2mg/Kg体重)を5日間、毎日連続投与し、覚せい剤精神病状態を再現した。アンフェタミン投与後1時間の時点で、ドパミン機能と関連性のあるといわれる運動量テストを1日、3日、5日目に行い、アンフェタミンの薬効を評価した。新規環境の約50cm四方の箱にラットを入れた後、その運動量を60分間ビデオテープとそれに

連動した行動量解析システム（メッドアソシエーツ社）を用い、総垂直運動量（図5上）と総水平運動量（図5下）を数値化した。実施例1に記載の方法で上皮成長因子受容体の活性阻害剤PD153035を健常コントロールラットに脳室内投与しても顕著な効果がなく、アンフェタミンの投薬するにしたがい垂直行動量、水平運動量ともに日増しに増加し、逆耐性現象、いわゆる覚せい剤中毒症状が出現した（白丸）。しかし、実施例1の方法でPD153035をこの認知行動異常ラットに投薬すると、慢性アンフェタミン誘発性の異常運動量増加（逆耐性現象）が阻害された（黒丸）（水平運動量 $P=0.017$ ；垂直行動量 $P=0.022$ 、 $N=5$ ；T検定）。この結果は、精神病患者に見られる行為障害の改善に上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

#### 【0061】

##### 【発明の効果】

本発明の原理と方法によれば、上皮成長因子受容体の活性阻害剤は統合失調症とそれに類似する精神疾患における精神機能障害や認知学習障害を改善することが可能である。また、今後、上皮成長因子の阻害活性を指標として新規の抗精神病薬を開発することも可能となる。

#### 【0062】

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 上皮成長因子を新生児期に投与することで認知行動異常を誘発させたラットでのプレパルスインヒビションの低下

【符号の説明】 白棒；健常コントロールラット（9週齢）、点入り棒；認知行動異常ラット（9週齢）、\*有意な変化。

【図2】 驚愕プレパルスインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果

【符号の説明】 白棒；生理食塩水を投与した健常コントロールラット、点入り棒；PD153035投与した健常コントロールラット、網掛け棒；生理食塩水を投与した認知行動異常ラット、黒棒；PD153035を投与した認知行動異常ラット、\*有意な変化。

【図3】 上皮成長因子を新生児期に投与することで認知行動異常を誘発させたラ

ットでのラテントインヒビションの異常な強化。(上の図)コントロール動物での条件行動回避率のラテントインヒビション。(下の図)認知行動異常動物での条件行動回避率のラテントインヒビション。

【符号の説明】白丸;プレコンディショニングありの動物、黒丸;プレコンディショニングなしの動物、\*有意な変化。

【図4】ラテントインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果。(上の図)コントロール動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤PD153035の効果。(下の図)認知行動異常動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤PD153035の効果。

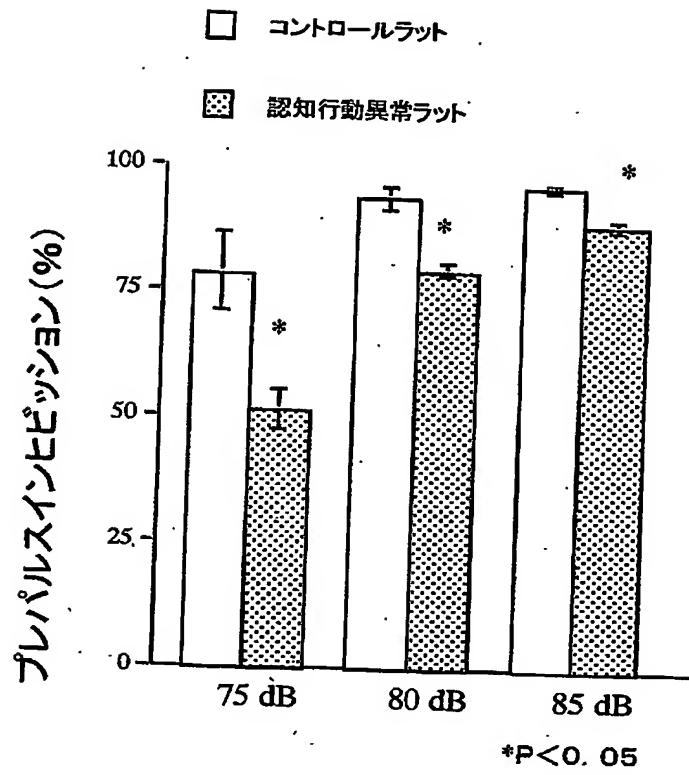
【符号の説明】白丸;生理食塩水投与された動物、黒丸;PD153035を投与された動物

【図5】アンフェタミン誘導性の運動量穴進に対する上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果。(上の図)アンフェタミン投与後1時間してからの1時間あたりの垂直運動量。(下の図)1時間あたりの水平運動量。

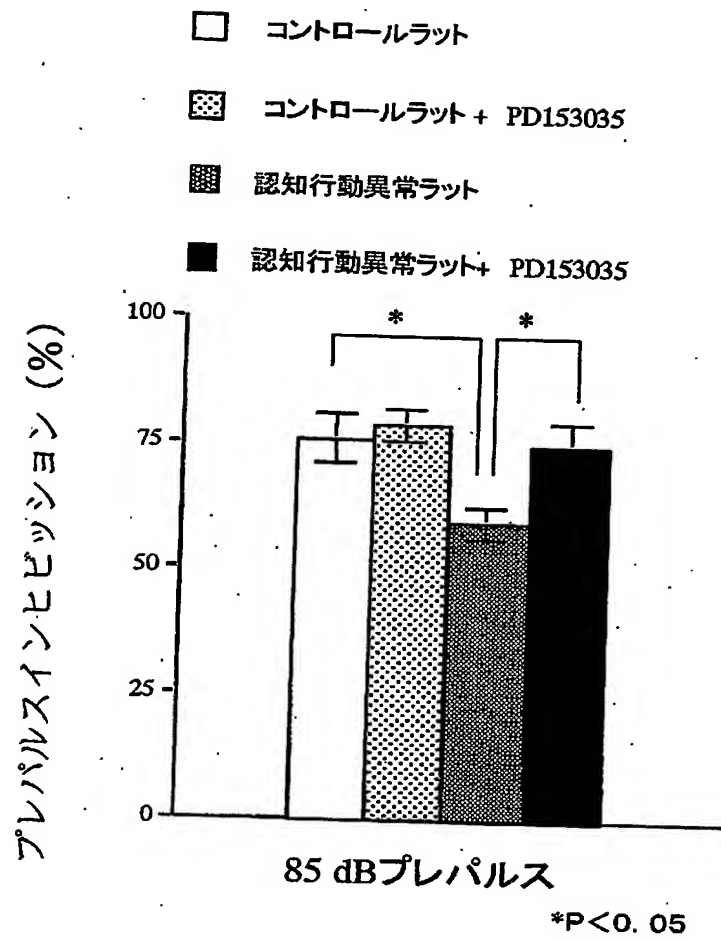
【符号の説明】白丸;PD153035を投与されたコントロールラット、黒丸;PD153035を投与された認知行動異常ラット、\*有意な変化。

【書類名】 図面

【図 1】



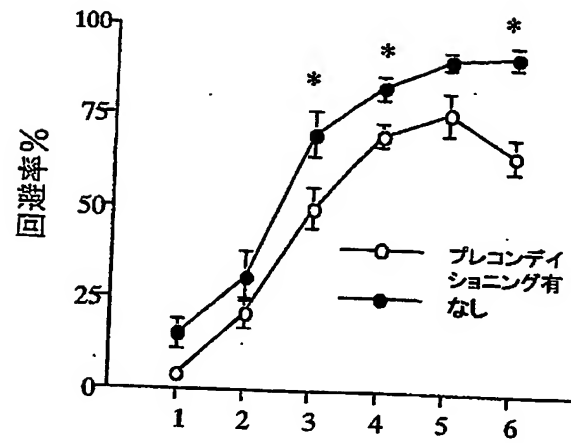
【図 2】



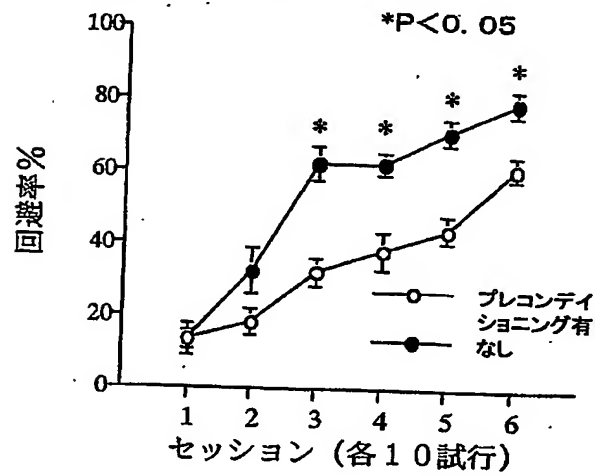


【図 3】

<コントロール動物>

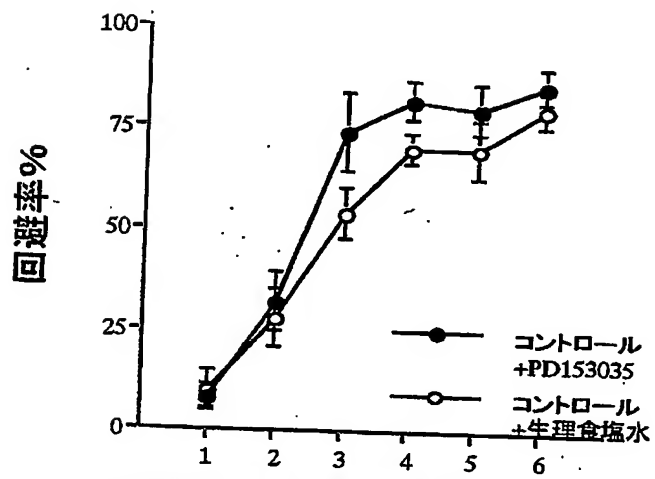


<認知行動異常動物>

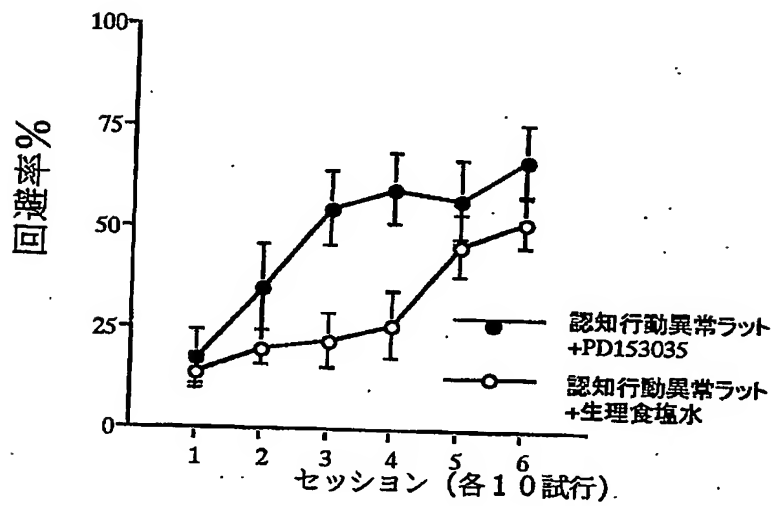


【図 4】

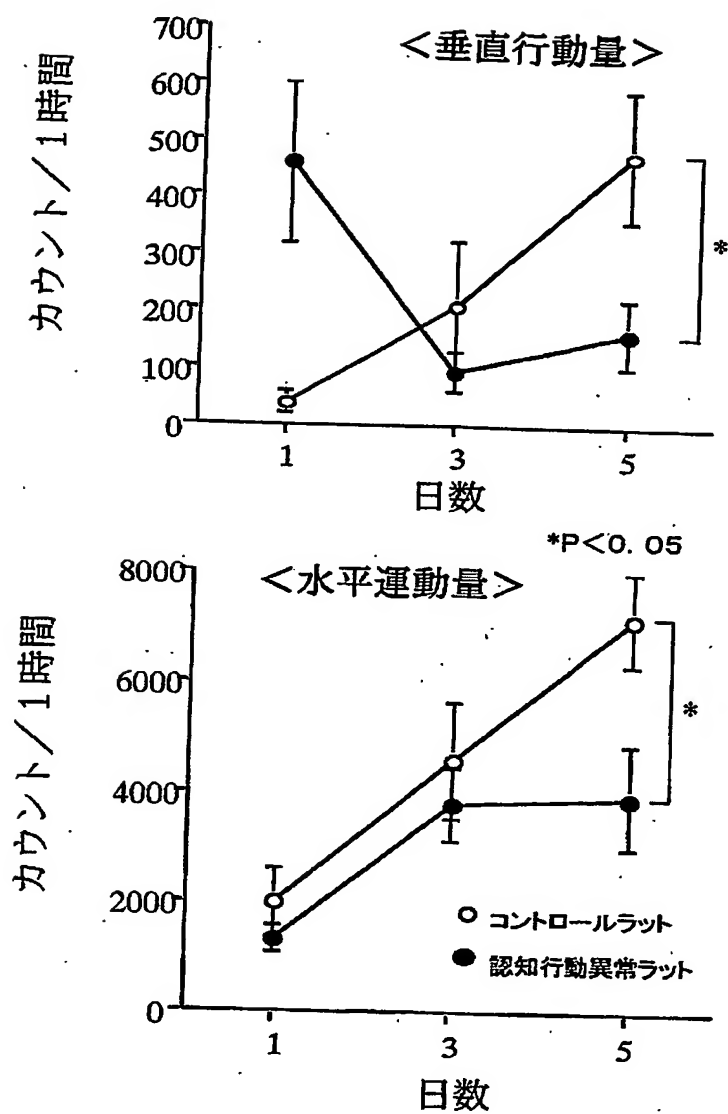
## &lt;コントロール動物&gt;



## &lt;認知行動異常動物&gt;



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、統合失調症等の精神病患者における精神機能障害や認知機能障害を改善するのに有用な新規の薬物を提供することを目的とする。

【解決手段】 前記課題を解決するために、上皮成長因子受容体の活性阻害剤を抗精神病薬として用いる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-034396
受付番号	20300030150
書類名	特許願
担当官	小松 清
作成日	平成15年 5月13日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	500073906
【住所又は居所】	新潟県新潟市西大畑町 5214 3-201
【氏名又は名称】	那波 宏之

次頁無

【書類名】	出願人名義変更届
【提出日】	平成15年12月17日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2003- 34396
【承継人】	
【識別番号】	000006725
【氏名又は名称】	三菱ウェルファーマ株式会社
【承継人代理人】	
【識別番号】	100082511
【弁理士】	
【氏名又は名称】	高柳 昌生
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	013114
【納付金額】	4,200円

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-034396
受付番号	50302075449
書類名	出願人名義変更届
担当官	小松 清 1905
作成日	平成16年 3月23日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【承継人】

## 【識別番号】

000006725

## 【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

## 【氏名又は名称】

三菱ウェルファーマ株式会社

## 【承継人代理人】

申請人

## 【識別番号】

100082511

## 【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部

## 【氏名又は名称】

高柳 昌生

出願人履歴情報

識別番号

[500073906]

1. 変更年月日  
[変更理由]

2000年 2月22日

新規登録

住所  
氏名

新潟県新潟市西大畑町5214 3-201  
那波 宏之



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

2001年10月 1日  
住所変更  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
三菱ウェルファーマ株式会社